

Stellungnahme zur Therapie mit Eculizumab im Erwachsenenalter

Ärztlicher Beirat der Deutschen Myasthenie-Gesellschaft (DMG)

im Dezember 2017

Studiendaten: Seit Herbst 2017 ist Eculizumab (Soliris®) zur Behandlung der therapie-refraktären generalisierten, Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positiven Myasthenia gravis (MG) im Erwachsenenalter durch die EMA zugelassen. Grundlage dieser Zulassung ist eine Studie der Arbeitsgruppe von JF Howard Jr. (REGAIN [1]).

In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie wurden 62 Patienten mit Eculizumab und 63 Patienten mit Placebo behandelt, und zwar Add-on zur laufenden Basistherapie. Der primäre Studienendpunkt (Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens) wurde nicht erreicht, allerdings zeigten einige sekundäre Endpunkte einen Vorteil von Eculizumab, beginnend nach 4 Behandlungswochen und über 6 Monate anhaltend. Patienten der Eculizumab-Gruppe hatten gegenüber denjenigen mit Placebo deutlich seltener klinische Verschlechterungen und benötigten seltener eine Rescue-Therapie mit Plasmapherese (PLEX) oder hochdosierten Immunglobulinen (IVIg). Ähnliche Ergebnisse hatte diese Arbeitsgruppe bereits in einer früheren Phase-2-Studie erzielt [2]. In einem Kommentar zu REGAIN schrieb Gilhus, der Erfolg dieser außerordentlich teuren Langzeit-Therapie sei noch nicht ausreichend belegt, so dass vor der Anwendung im Einzelfall zunächst alle gängigen Immunsuppressiva konsequent eingesetzt werden sollten, auch Rituximab [3] im Off-Label Use.

Substanz: Eculizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG-Antikörper. Er bindet an das Protein C5 des Komplementsystems und blockiert die sog. terminale Aktivierung und verhindert damit die Zerstörung der neuromuskulären Endplatte. Die Substanz ist bereits seit mehreren Jahren zur Therapie der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (2007) und des (atypischen) hämolytisch-uräemischen Syndroms (aHUS) in zahlreichen Ländern zugelassen. Eculizumab wird intravenös verabreicht.

Definition Therapie-refraktäre generalisierte MG im Erwachsenenalter: Voraussetzung für die Durchführung der Therapie ist die Feststellung einer „Therapie-refraktären generalisierten Myasthenia gravis (TRgMG)“ mit positivem Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-Nachweis und generalisierter Symptomatik. Die Definition der TRgMG erfordert Angaben (1) zum aktuellen individuellen klinischen Schweregrad der MG, (2) zu Art und Dauer der vorangegangenen Immunsuppression, (3) zu nicht tolerablen unerwünschten Arzneimittel-Wirkungen, sowie (4) zur Häufigkeit schwerer Exazerbationen und myasthener Krisen trotz adäquater Immunsuppression.

- (1) *Klinischer Schweregrad:* Patienten mit einem aktuellen klinischen Schweregrad (entsprechend der MGFA-Klassifikation) von III und höher (mindestens mittelschwere generalisierte MG). Eculizumab ist zur Behandlung der okulären Myasthenie nicht zugelassen, auch wenn diese ggf. „therapie-refraktär“ ist.
- (2) *Vorherige Immunsuppression:* Die Patienten müssen unter Berücksichtigung potentieller Nebenwirkungen (s.u.) mit mindestens 2 Basistherapeutika der Langzeitimmunsuppression in ausreichender Dosierung (s. bestehende Leitlinie der DGN) und bis zu 24 Monaten vorbehandelt sein. Im Regelfall sollten dazu als Medikament der 1. Wahl Azathioprin und als Medikament der 2. Wahl Mycophenolat Mofetil (MMF) eingesetzt worden sein. Als Alternativen kommen Methotrexat oder Cyclosporin A im Off-label-Use in Frage. Als Eskalationstherapie sollte zuvor außerdem Rituximab bereits eingesetzt worden sein (leitliniengerechte Eskalationstherapie 1.

Wahl im Off-Label-Use). Eine ausreichend dosierte, begleitende Steroid-Dauertherapie sollte mindestens 6 bis 12 Monate durchgeführt sein. Andere Immunsuppressiva (z.B. Tacrolimus, Cyclophosphamid-Hochdosistherapie) spielen in der Entscheidungsfindung keine Rolle.

Die Therapiedauer für jedes der genannten Medikamente sollte - sofern verträglich - mindestens 12 Monate betragen haben. Je höher der aktuelle Schweregrad, desto kürzer kann dieser Therapiezeitraum veranschlagt werden. Eine genaue Definition dieses Zeitraums in Korrelation zum Schweregrad anhand von Studien ist jedoch nicht möglich.

Zur Behandlung der juvenilen Myasthenie (JMG) sind keine Daten zu Eculizumab vorhanden. Sein Einsatz bei therapie-refraktärer JMG kann daher nur im off-label Einsatz nach Ausschöpfung aller o.g. Therapiemöglichkeiten (Steroide, Azathioprin, MMF, IVIG, PLEX/Immunadsorption, Thymektomie) erfolgen.

- (3) Nebenwirkungen: Neben der fehlenden Wirkung (s.o.) sind nicht tolerable Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Insgesamt sollten bei mindestens 2 der o.g. (Langzeit-)Immunsuppressiva entweder eine fehlende Wirksamkeit oder nicht tolerable Nebenwirkungen festgestellt worden sein.
- (4) *Häufigkeit myasthener Krisen*: Bei einer Häufigkeit von mindestens 3 therapiepflichtigen (IVIG, PLEX oder Immunadsorption) schweren Exazerbationen und/oder myasthenen Krisen pro Jahr mit bulbären Symptomen, respiratorischer Insuffizienz und/oder eingeschränkter Mobilität und hieraus resultierenden ausgeprägten Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) und/oder der Lebensqualität (QoL)(nach [1]) bei erwachsenen Patienten.

Auch bei Patienten mit therapierefraktärem Verlauf und bereits ausgeprägten Muskelatrophien kann - unabhängig von dem Befund einer Muskelbiopsie - eine Therapie mit Eculizumab gerechtfertigt sein.

Anstatt Eculizumab können als Add-on-Therapie auch eine dauerhafte IVIG- oder SCIG-Therapie oder wiederholte PLEX/Immunadsorptionen erwogen werden ([4,5] off-label-use).

Hinweise zur Therapie mit Eculizumab:

Entscheidung zur Therapie mit Eculizumab: Diese Entscheidung sollte immer in einem für die Behandlung der MG ausgewiesenen neurologischen Zentrum (wie z.B. einem integrierten Myasthenie-Zentrum oder einer neuromuskulären Schwerpunkteinrichtung) erfolgen. Es wird empfohlen, die Therapieentscheidung für Eculizumab durch ein Zentrum mit ausgewiesener Erfahrung in der Behandlung schwerkranker Myasthenie-Patienten zu bestätigen. Bei Kindern und Jugendlichen soll diese Therapie nur durch Neuropädiater in einem Zentrum mit entsprechender Expertise in der Behandlung der schweren JMG erfolgen.

Durchführung der Therapie: Die Therapie mit Eculizumab soll möglichst immer in einem Zentrum (s.o.) durchgeführt werden. In jedem Fall muss eine engmaschige Begleitung und Überwachung durch einen in der Behandlung von Myasthenie-Patienten sehr erfahrenen Neurologen erfolgen.

Die 4 ersten Gaben des Medikamentes mit 900mg einmal wöchentlich sollten stationär erfolgen. Ein infektiologisches Monitoring wird empfohlen. Anschließend erfolgt ab der 5. Woche die 2-wöchentliche Gabe von 1200mg Eculizumab, die bei Erwachsenen ggf. auch ambulant erfolgen kann (nach vorheriger Klärung der Kostenübernahme). Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Gewicht <40 kg muss die Dosis entsprechend angepasst werden.

Impfung: Vor Beginn der Therapie mit Eculizumab ist laut Fachinformation eine suffiziente Impfung gegen N. meningitidis (Serogruppen A, C, W, Y und B) zwingend erforderlich, die durch erfahrene Zentren überwacht werden sollte.

Therapieerfolg: Dieser tritt üblicherweise spätestens nach 4 bis 8 Wochen ein. Zur Bewertung des Therapieerfolgs sollen - wie in der Zulassungsstudie [1] - der Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) Score und der Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) Score dokumentiert werden (vor Beginn, dann monatlich). Von einem Therapieerfolg kann ausgegangen werden, wenn sich der MG-ADL Score ebenso wie der QMG-Score um jeweils mindestens 3 Punkte reduziert. Begleitend sollte der MGFA fortgeführt werden. Ergänzend wird der Einsatz des Myasthenia Gravis Quality of Life (MG-QOL-15) Fragebogen empfohlen.

Therapiedauer: Nach 6 und 12 Monaten sollte eine Therapiepause erfolgen. Bei relevanter Verschlechterung der Symptomatik kann eine Fortführung der Therapie erfolgen, es sollten jedoch auch weiterhin Therapiepausen erfolgen und, sofern möglich, die kausalen Therapieoptionen modifiziert werden. Bei fehlender klinischer Verbesserung (s.o.) sollte die Therapie nach längstens 3 Monaten als unwirksam eingestuft und abgebrochen werden (Non-Responder). Eine anschließende Überwachung ist erforderlich, da auch mit verzögerten unerwünschten Arzneimittel-Nebenwirkungen gerechnet werden muss.

Weitere immunsuppressive Therapie: Die bisherige Immunsuppression muss während sowie nach der Behandlung mit Eculizumab fortgesetzt werden, da Eculizumab u.a. nicht gegen B-Zellen wirkt.

Therapieregister: Der Ärztliche Beirat der DMG empfiehlt dringend die Einrichtung eines Industrie-unabhängigen Therapieregisters.

Referenzen

1. Howard Jr JF et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalized myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Lancet Neurology* 2017; Epub Oct 20
2. Howard Jr. JF, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2013; 48:76-84, 2013
3. Gilhus NE. Eculizumab: a treatment option for myasthenia gravis? *Lancet Neurol* 2017 Epub Oct 20
4. Beecher G, Anderson D, Siddiqi ZA. Subcutaneous immunoglobulin in myasthenia gravis exacerbation: A prospective, open-label trial. *Neurology*. 2017; 89:1135-1141
5. Bourque PR, Pringle CE, Cameron W et al. Subcutaneous Immunoglobulin Therapy in the Chronic Management of Myasthenia Gravis: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One* 2016 Aug 4; 11(8):e0159993

Autoren (für den Ärztlichen Beirat der Deutschen Myasthenie-Gesellschaft, DMG):

A Meisel (Berlin), B Schalke (Regensburg), T Henze (Regensburg), F Blaes (Gummersbach), A Della Marina (Essen), S Jander (Düsseldorf), RWC Janzen (Bad Homburg), A Marx (Mannheim), A Melms (Stuttgart), U Schara (Essen), B Schoser (München), M Schroeter (Köln), G Thayssen (Hamburg), A Thieme (Erfurt), A Totzeck (Essen), P Urban (Hamburg)